

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 51586AWOM1XX24-P	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/DE 99/ 01174	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 15/04/1999	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 17/04/1998
Anmelder METAGEN. et. al.		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 6 Blätter.
☐ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der Sprache ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
- ☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.
- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das
- ☒ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
 - ☒ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
 - ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
 - ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
 - ☒ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
 - ☒ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☒ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).
3. ☒ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

- ☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
- ☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

- ☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
- ☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. -
- ☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen
- ☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.
- ☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.
- ☐ keine der Abb.

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☒ Ansprüche Nr. 25, 35
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

Siehe Zusatzblatt

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☒ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

TEILWEISE : 1-24, 26-34, 36-38

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

1. Ansprüche: teilweise : 1-24, 26-34, 36-38

Nukleinsäuresequenz sich beziehend auf SEQ ID No 1, eine allelische oder komplementäre Variante davon. BAC, PAC und Cosmid-Klone, Expressionskassette, sowie Wirtszelle diese Sequenz enthaltend. Verwendungen besagter Nukleinsäuresequenz und Verfahren zur Herstellung eines Polypeptides.

* Antikörper, gerichtet gegen ein Polypeptid oder Fragment, welches von der SEQ ID No. 1 kodiert wird.

Polypeptidteilsequenzen sich beziehend auf SEQ ID No. 142, 143, 144 (Tabelle II) und deren Verwendungen. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Polypeptid Teilsequenz SEQ ID No. 142, 143, 144.

Erfindungen 2-150: Ansprüche: teilweise : 1-24, 26-34, 36-38

Nukleinsäuresequenz sich beziehend auf SEQ ID No 2-126, 531-555, eine allelische oder komplementäre Variante davon. BAC, PAC und Cosmid-Klone, Expressionskassette, sowie Wirtszelle diese Sequenz enthaltend. Verwendungen besagter Nukleinsäuresequenz und Verfahren zur Herstellung eines Polypeptides. Antikörper, gerichtet gegen ein Polypeptid oder Fragment, welches von der SEQ ID No. 2-126, 531-555, kodiert wird. Polypeptidteilsequenzen sich beziehend auf SEQ ID No. 145-528, 561-635 (Tabelle II) und deren Verwendungen. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Polypeptid Teilsequenz SEQ ID No. 145-528, 561-635.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld 1.2

Ansprüche Nr.: 25, 35

Der geltende Patentanspruch 25 bezieht sich auf ein Polypeptid, charakterisiert durch eine erstrebenswerte Eigenheit oder Eigenschaft, nämlich die Fähigkeit an eine Polypeptid-Teilsequenz gemäss Anspruch 23 zu binden. Die Patentansprüche umfassen daher alle Polypeptide, die diese Eigenheit oder Eigenschaft aufwiesen, wohingegen die Patentanmeldung keine Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Art. 5 PCT für solch ein entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Masse, dass eine sinnvolle Recherche über den erstrebten Patentansprüchen auch die in Art. 6 PCT geforderte Klarheit, nachdem in ihnen versucht wird, das Polypeptid über das jeweils erstrebte Ergebnis sinnvolle Recherche für die in Anspruch 25 beanspruchten Polypeptide ausgeführt.

Der geltende Patentanspruch 35 bezieht sich auf eine unverhältnismässig grosse Zahl möglicher produkte, welche sich weder im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen und/oder noch im Sinne von Art. 5 PCT als in der Patentanmeldung offerbart gelten können. Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Masse, dass eine sinnvolle Recherche über den erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Daher wurde keine Recherche für besagte Produkte ausgeführt.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

/DE 99/01174

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGS- GEGENSTANDES

IPK 6 C12N15/12 C07K14/47 C07K16/18 A61K38/17 G01N33/68
C12Q1/68 C12N15/62 A61K48/00 C12N5/10 C12N15/70
C12N15/79 C12N15/10

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C12N C07K A61K G01N C12Q

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^a	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	ADAMS M.D. ET AL.: "EST41316 Endometrial tumor Homo sapiens cDNA 5' end." EMBL ACCESSION NO. AA336687, 18. April 1997 (1997-04-18), XP002127129 das ganze Dokument	1,5-10, 15,38
X	ADAMS M.D. ET AL.: "EST41427 Endometrial tumor Homo sapiens cDNA 5' end." EMBL ACCESSION NO. AA336787, 18. April 1997 (1997-04-18), XP002127130 das ganze Dokument	1,5-10, 15,38



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

^a Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

g Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

11. Januar 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

12. 04. 00

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Hix, R

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	E. STRUNCK ET AL.: "Basement membrane regulates gene expression in HEC1B(L) Endometrial adenocarcinoma cells." BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS., Bd. 221, Nr. 2, 1996, Seiten 346-350, XP002127131 das ganze Dokument	1-24, 26-34, 36-38
Y	TO HOA THAI ET AL.: "Mutations in the BRCA1-associated RING domain (BARD1) gene in primary breast, ovarian and uterine cancers." HUMAN MOLECULAR GENETICS, Bd. 7, Nr. 2, 1998, Seiten 195-202, XP002127132 das ganze Dokument	1-24, 26-34, 36-38
Y	M.F. ARLT ET AL.: "Frequent deletion of chromosome 1p sequences in an aggressive histologic subtype of endometrial cancer." HUMAN MOLECULAR GENETICS, Bd. 5, Nr. 7, 1996, Seiten 1017-1021, XP002127133 das ganze Dokument	1-24, 26-34, 36-38
P,Y	MAHMOOD MANAVI, M.D. ET AL.: "Amplification and expression of the c-erbB-2 oncogene in Müllerian-derived Genital-tract tumors." GYNECOLOGIC ONCOLOGY, Bd. 71, Nr. 2, November 1998 (1998-11), Seiten 165-171, XP002127134 das ganze Dokument	1-24, 26-34, 36-38
P,Y	A. KOUL ET AL.: "A somatic BRCA2 mutation in RER+ endometrial carcinomas that specifically deletes the amino-terminal transactivation domain" GENES, CHROMOSOMES & CANCER, Bd. 24, Nr. 3, März 1999 (1999-03), Seiten 207-212, XP002127135 das ganze Dokument	1-24, 26-34, 36-38
P,Y	M. SAKATA ET AL.: "Messenger RNA differential display reverse-transcriptase-polymerase-chain-reaction analysis of a progesterone-suppressive gene in a human endometrial-cancer cell line." INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER, Bd. 78, Nr. 1, 25. September 1998 (1998-09-25), Seiten 125-129, XP002127136 das ganze Dokument	1-24, 26-34, 36-38

VERTRAG ÜBER INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

REC'D 24 AUG 2000

WIPO

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)


Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 51686AWOM1XX24-P	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsbericht (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/DE99/01174	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 15/04/1999	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 17/04/1998
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C12N15/12		
Anmelder METAGEN.et.al.		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationale vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 9 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
 - ☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

- Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderische Tätigkeit und der gewerbliche Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 13/10/1999	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 22.08.2000
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Strobel, A Tel. Nr. +49 89 2399 7362



INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE99/01174

I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

Beschreibung, Seiten:

1-497 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-38 ursprüngliche Fassung

Zeichnungen, Blätter:

1/10-10/10 ursprüngliche Fassung

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- | | | |
|--------------------------|---------------|---------|
| <input type="checkbox"/> | Beschreibung, | Seiten: |
| <input type="checkbox"/> | Ansprüche, | Nr.: |
| <input type="checkbox"/> | Zeichnungen, | Blatt: |

3. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- | | |
|-------------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | die gesamte internationale Anmeldung. |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Ansprüche Nr. 25, 29, 35-37:vollständig, 1-24, 26-34, 38: teilweise. |

Begründung:

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE99/01174

- ☐ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):
- ☒ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. 29, 36, 37 sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
siehe Beiblatt
- ☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
- ☒ Für die obengenannten Ansprüche Nr. 25, 35 vollständig, 1-24, 26-34, 38: teilweise wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-6, 11-24, 26-28, 30-34
	Nein: Ansprüche	7-10, 38
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	
	Nein: Ansprüche	1-6, 11-24, 26-28, 30-34
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-24, 26-28, 30-34, 38
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen

siehe Beiblatt

VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:

siehe Beiblatt

Zu Punkt III

Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

Verwendungsansprüche 29 und 36-37 definieren nicht, wozu die Nukleinsäuresequenz SEQ ID No:1 verwendet werden soll. Besagte Ansprüche sind deshalb so unklar, daß eine sinnvolle Prüfung unmöglich ist (Artikel 5 PCT).

Für die Ansprüche 25 und 35 wurde kein Internationaler Recherchebericht erstellt wegen mangelnder Klarheit. Laut Regel 66.1(e) PCT sind besagte Ansprüche deshalb nicht Gegenstand des vorliegenden Schriftlichen Bescheids.

Ansprüche 1-24, 26-34 und 38 wurden teilweise nicht recherchiert. Die potentiellen Erfindungen 2-150 sind deshalb nicht Gegenstand des vorliegenden Schriftlichen Bescheids.

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

Es wird auf folgende Dokumente verwiesen:

- D1: ADAMS M.D. ET AL.: "EST41316 Endometrial tumor Homo sapiens cDNA 5' end." EMBL ACCESSION NO. AA336687, 18. April 1997 (1997-04-18), XP002127129
- D2: ADAMS M.D. ET AL.: "EST41427 Endometrial tumor Homo sapiens cDNA 5' end." EMBL ACCESSION NO. AA336787, 18. April 1997 (1997-04-18), XP002127130
- D3: STRUNCK ET AL.: "Basement membrane regulates gene expression in HEC1B(L) Endometrial adenocarcinoma cells." BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS., Bd. 221, Nr. 2, 1996, Seiten 346-350, XP002127131
- D4: HOA THAI ET AL.: "Mutations in the BRCA1-associated RING domain (BARD1) gene in primary breast, ovarian and uterine cancers." HUMAN MOLECULAR GENETICS, Bd. 7, Nr. 2, 1998, Seiten 195-202, XP002127132

Die von vorliegender Anmeldung beanspruchte Priorität scheint gültig zu sein.

1. Der Prüfer teilt die im Internationalen Recherchenbericht dargelegte Ansicht und Argumentation, daß vorliegende Anmeldung nicht den Erfordernissen der Einheitlichkeit der Erfindung genügt (Regel 13.1 PCT).
2. Da der Anmelder nach Aufforderung keine zusätzlichen Recherchegebühren bezahlt hat und die Recherche sich deshalb auf die erste Gruppe der potentiellen Erfindungen beschränkte, hat vorliegender Schriftlicher Bescheid lediglich diese erste Gruppe potentieller Erfindungen zum Gegenstand (SEQ ID No. 1, 142, 143, 144). Laut Regel 66.1(e) PCT muß sich die Prüfung nicht auf nicht recherchierte Ansprüche erstrecken.
3. Die vorliegende Anmeldung betrifft Nukleinsäuresequenzen, die Teile von Genen sind, welche in endometrialem Tumorgewebe exprimiert werden. Im Stand der Technik sind derartige Nukleinsäuresequenzen bereits bekannt: D1 und D2 legen EST-Sequenzen offen, die in endometrialem Tumorgewebe exprimiert werden. D3 beschreibt die Sequenzen zweier cDNA Fragmente, die in der humanen endometrialen Adenokarzinomzelllinie HEC1B(L) exprimiert werden (Abbildung 2). D4 offenbart somatische und die Keimbahn betreffende missense-Mutationen des BARD1-Gens in einem endometrialen Tumor (Seite 198). Die der Anmeldung zugrundeliegende technische Aufgabe besteht also darin, alternative Nukleinsäuren bereitzustellen, die in endometrialen Tumoren exprimiert werden. Diese Aufgabe wird in silico durch einen Vergleich von EST-Datenbanken aus normalem und endometrialem Tumorgewebe gelöst. Die zur Verfügung stehenden überlappenden ESTs werden dabei assembliert, also zu längeren Contigs zusammengefaßt, um ESTs eines Gens nicht als verschiedenen Genen zugehörig zu zählen. Anschließend wird statistisch bestimmt, ob eine solche Partialsequenz häufiger in Tumorgeweben als in normalem Gewebe vorkommt. Dabei wird die Nukleinsäuresequenz SEQ ID No:1 identifiziert. Hierbei handelt es sich um eine aus einzelnen ESTs durch Assemblierung und Kartierung hergestellte partielle cDNA eines unbekannten Gens mit unbekannter Funktion (Seite 153, Tabelle 1 sowie Seite 172, Zeilen 30-50).
4. D2 enthält eine in endometrialem menschlichen Tumor exprimierte partielle cDNA von 300 bp Länge, die 98% identisch ist mit SEQ ID No:1. **D2 nimmt deswegen die Neuheit der Ansprüche 7-10 und 38 vorweg (Nichterfüllung von Artikel**

33(2) PCT).

5. Der Stand der Technik beschreibt keine Nukleinsäuresequenz, die SEQ ID No:1 oder eine über die gesamte Länge von SEQ ID No:1 mindestens 90% identische Nukleinsäuresequenz umfaßt. **Deshalb sind Ansprüche 1-6 neu (Artikel 33(2)).** D1-3 offenbaren cDNA Sequenzen, die in endometrialem Tumor exprimiert werden. D4 offenbart mehrere Allele des BARD1 Gens, die ebenfalls in endometrialem Tumorgewebe exprimiert sind. D4 beschreibt dabei auch die genomische Struktur des BARD1 Gens und die chromosomale Lokalisation des Gens durch FISH (Material und Methodenteil, Seiten 200-201; Abbildungen 2 und 3). Das bedeutet, daß der Stand der Technik nicht nur über in endometrialem Tumorgewebe exprimierte cDNA Sequenzen verfügt, sondern auch, wie in D4, solche Gene und ihre gut charakterisierten Genprodukte (BARD1, siehe Abbildung 1 in D4 sowie Ergebnisteil) kennt. Das zugrundeliegende Problem der Anmeldung ist also bereits durch den Stand der Technik gelöst, gegenüber dem die Anmeldung keinen überraschenden technischen Effekt enthält, weil in der Anmeldung der partiellen cDNA Sequenz SEQ ID No:1 keine Funktion zugeordnet worden ist. SEQ ID No:1 weist gegenüber einer beliebigen in Tumorgewebe exprimierten cDNA keine besonderen technischen Merkmale auf. Dem Fachmann stehen jedoch eine Reihe etablierter Methoden zur Verfügung, gewebsspezifische Expression von mRNA (bzw. cDNA) zu messen (SAGE, Differential display, Electronic subtraction, cDNA-microarrays etc.). **Deshalb sind die Ansprüche 1- 6 offensichtlich und erfüllen nicht die Anforderungen von Artikel 33(3) PCT.**
6. Die zusätzlichen Merkmale der Ansprüche 11-24, 26-28 und 30-34 sind entweder trivial, gewöhnlich für das Fachgebiet oder liegen innerhalb der Kompetenz eines Fachmanns, der den im Recherchenbericht und unter angeführten Stand der Technik zu verbessern sucht. **Deshalb enthalten besagte Ansprüche keine erfinderische Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT).**

Zu Punkt VIII

Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

1. Die partielle cDNA-Sequenz SEQ ID No:1 enthält drei verschiedene offene Leserahmen, die die Polypeptidsequenzen SEQ ID No:142-144 ergeben. Besagte Polypeptidsequenzen sind hypothetisch, d.h. Ergebnisse einer rein rechnerischen Analyse der partiellen cDNA-Sequenz SEQ ID No:1. Ein offener Leserahmen (ORF, open reading frame) ist jedoch nicht automatisch gleichzusetzen mit einem Gen. Es ist bekannt, daß viel mehr offene Leserahmen als Gene existieren. Ansprüche 1 sowie 5-10 beziehen sich jedoch auf Nukleinsäuresequenzen, die ein Genprodukt oder Teile davon kodieren. In der Anmeldung ist in keiner Weise gezeigt, daß die theoretisch abgeleiteten offenen Leserahmen Genprodukte oder Teile davon darstellen. Selbst unter der Annahme, daß mindestens einer der offenen Leserahmen von SEQ ID No:1 Bestandteil eines Gens ist, offenbart die Beschreibung der Anmeldung nicht, daß besagter offener Leserahmen ein vollständiges Genprodukt kodiert.
Deshalb sind die Ansprüche 1 und 5-10 nicht durch die Beschreibung gestützt (Artikel 6 PCT). Siehe jedoch auch Einwände unter V.
2. **Zusätzlich zum im obigen Absatz Angeführten ist Anspruch 10 nicht durch die Beschreibung gestützt**, weil SEQ ID No:1, wenn sie denn ein Genprodukt kodiert, die Teilsequenz eines Gens unbekannter Funktion darstellt. Einem Gen unbekannter Funktion läßt sich aber kein biologisch aktives Polypeptid zuordnen.
4. Anspruch 3 bezieht sich auf SEQ ID No:1, "dadurch gekennzeichnet, daß sie im Uterustumorgewebe erhöht exprimiert ist". Eine erhöhte Expression in einem Gewebe ist kein technisches Merkmal einer partiellen cDNA-Sequenz. Insofern ist der kennzeichnende Teil von Anspruch 3 irrelevant.
5. Ansprüche 14 und 15 beziehen sich auf die Verwendung von SEQ ID No:1 zur Herstellung des entsprechenden Vollängen-Gens bzw. auf das so erhaltene Gen selbst. In der Beschreibung wird aber weder offenbart, wie das beanspruchte Vollängen-Gen erhalten wurde noch seine technischen Merkmale dargelegt. Die Ermittlung der genomischen Struktur einer proteinkodierenden DNA-Sequenz ist nicht immer eine triviale Aufgabe. Promotorregionen und Exon-Intron Bereiche

etwa können mitunter schwierig zu identifizieren sein. **Aufgrund der fehlenden Stützung besagter Ansprüche durch die Beschreibung (Artikel 6 PCT)** müßte der Fachmann einen unverhältnismäßigen Aufwand betreiben, um die Struktur des Vollängen-Gens zu ermitteln.

6. Ansprüche 27, 28, 30, 31 und 32 betreffen die Verwendung der SEQ ID No:1 bzw. 142-144 zur Identifizierung von Wirkstoffen gegen endometriale Uterustumoren, die Verwendung von SEQ ID No:142-144 als Arzneimittel in der Gentherapie zur Behandlung endometrialer Tumoren (erste medizinische Verwendung) sowie die zweite medizinische Verwendung besagter Polypeptidsequenzen. Ebenfalls beansprucht wird ein Arzneimittel, das mindestens eine Sequenz der SEQ ID No:142-144 enthält.
- SEQ ID No:1 und 142-144 sind Nukleinsäure- bzw. Polypeptidsequenzen mit **unbekannter Funktion**(S. 153, 285 und 286). Die Anmeldung enthält keinerlei Daten über einen möglichen Zusammenhang zwischen besagten Sequenzen und endometrialem Tumor. Die Rolle besagter Sequenzen im Krebsgeschehen ist rein spekulativ. In der Beschreibung vorliegender Anmeldung etwa wird sehr richtig festgestellt, daß es "...unklar ist, ob veränderte Expressionsraten Ursache oder Folge der malignen Transformation sind" (Seite 1, Zeilen 15-17). Diese Unklarheit wird jedoch in der Anmeldung bezüglich SEQ ID No:1, 142-144 nicht beseitigt. **Ansprüche 27, 28, 30 und 31 sind deshalb nicht von der Beschreibung gestützt (Artikel 6 PCT).** Siehe auch Einwände unter V.6.
7. Ansprüche 4 und 33 betreffen zum einen funktionelle Gene, die in Vektoren eingebracht sind (Anspruch 4), zum anderen genomische Nukleinsäuresequenzen. Die Anmeldung stützt sich jedoch ausschließlich auf die partielle cDNA Sequenz SEQ ID No:1, die das Ergebnis von Spleißvorgängen ist und die deshalb nichts über die Exon-Intron-Struktur der zugrundeliegenden Gene aussagt. **Deshalb sind besagte Ansprüche nicht durch die Beschreibung gestützt (Artikel 6 PCT).** Außerdem würde für den Fall, daß die SEQ ID No: 1 entsprechende genomische Nukleinsäuresequenz mehr als ein Exon enthält und eine Spleißstelle innerhalb der partiellen cDNA Sequenz SEQ ID No:1 liegt, die genomische Nukleinsäuresequenz nicht mehr den Erfordernissen der Ansprüche 1-6 genügen, da die in ihr vorzuliegende Sequenz SEQ ID No.1 zerschnitten wäre.
8. Für die Beurteilung der Frage, ob die Gegenstände der vorliegenden Ansprüche

30 und 31 gewerblich anwendbar sind, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

(PCT Rule 61.2)

To:

Assistant Commissioner for Patents
United States Patent and Trademark
Office
Box PCT
Washington, D.C.20231
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

in its capacity as elected Office

19 November 1999 (19.11.99)

PCT/DE99/01174

51586AWOM1XX24-P

15 April 1999 (15.04.99)

17 April 1998 (17.04.98)

SPECHT, Thomas et al

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

13 October 1999 (13.10.99)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was

☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Diana Nissen

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

09673395

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 51586AWOM1XX24-P	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/DE99/01174	International filing date (<i>day/month/year</i>) 15 April 1999 (15.04.99)	Priority date (<i>day/month/year</i>) 17 April 1998 (17.04.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C12N 15/12		
Applicant METAGEN GESELLSCHAFT FÜR GENOMFORSCHUNG MBH		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 9 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☒ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 13 October 1999 (13.10.99)	Date of completion of this report 22 August 2000 (22.08.2000)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/DE99/01174

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*

☐ the international application as originally filed.

☒ the description, pages 1-497, as originally filed,

pages _____, filed with the demand,

pages _____, filed with the letter of _____,

pages _____, filed with the letter of _____.

☒ the claims, Nos. 1-38, as originally filed,

Nos. _____, as amended under Article 19,

Nos. _____, filed with the demand,

Nos. _____, filed with the letter of _____,

Nos. _____, filed with the letter of _____.

☒ the drawings, sheets/fig 1/10-10/10, as originally filed,

sheets/fig _____, filed with the demand,

sheets/fig _____, filed with the letter of _____,

sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

☐ the description, pages _____

☐ the claims, Nos. _____

☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/DE99/01174

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 25, 29, 35-37: entirely, 1-24, 26-34, 38: in part

because:

- ☐ the said international application, or the said claims Nos. _____
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

- ☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. 29, 36, 37
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

See Supplemental Box

- ☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported
by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☒ no international search report has been established for said claims Nos. 25, 35 entirely, 1-24, 26-34, 38 in part

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/DE 99/01174

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III

Use Claims 29, and 36-37 do not specify the purpose for which the nucleic acid sequence SEQ ID No.1 is to be used. Said claims are thus so unclear that a meaningful examination is impossible (PCT Article 5).

No international search report was prepared for Claims 25 and 35 owing to lack of clarity. Pursuant to PCT Rule 66.1(e), said claims are therefore not the subject of the current written report.

For portions of Claims 1 to 24, 26 to 34 and 38 no search was conducted. Therefore, the potential inventions 2 to 150 are not a subject of the current written report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/DE 99/01174

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-6, 11-24, 26-28, 30-34	YES
	Claims	7-10, 38	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-6, 11-24, 26-28, 30-34	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-24, 26-28, 30-34, 38	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Reference is made to the following documents:

D1: ADAMS M.D. ET AL.: "EST41316 Endometrial tumor Homo sapiens cDNA 5' end." EMBL ACCESSION NO. AA336687, 18 April 1997 (1997-04-18), XP002127129

D2: ADAMS M.D. ET AL.: "EST41427 Endometrial tumor Homo sapiens cDNA 5' end." EMBL ACCESSION NO. AA336787, 18 April 1997 (1997-04-18), XP002127130

D3: STRUNCK ET AL.: "Basement membrane regulates gene expression in HEC1B(L) Endometrial adenocarcinoma cells." BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS., Vol. 221, No. 2, 1996, pages 346 to 350, XP002127131

D4: HOA THAI ET AL.: "Mutations in the BRCA1-associated RING domain (BARD1) gene in primary breast, ovarian and uterine cancers." HUMAN MOLECULAR GENETICS, Vol. 7, No. 2, 1998, pages 195 to 202, XP002127132

The claimed priority of the present application appears to be valid.

1. The Examiner agrees with the opinion and arguments presented in the international search report that the present application does not satisfy the requirements for unity of invention (PCT Rule 13.1).

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/DE 99/01174

2. Since the applicants have not paid any additional search fees as invited and the search was therefore limited to the first group of potential inventions, the subject of the current written report is limited to only this first group of potential inventions (SEQ ID No: 1, 142, 143 and 144). Pursuant to PCT Rule 66.1, there is no requirement to extend the examination to claims for which no search was conducted.
3. The present application pertains to nucleic acid sequences that are parts of genes expressed in endometrial tumor tissue. Nucleic acid sequences of this type are already known from the prior art: D1 and D2 disclose EST sequences expressed in endometrial tumor tissue. D3 describes the sequences of two cDNA fragments expressed in the human endometrial adenocarcinoma cell line HEC1B(L) (Figure 2). D4 discloses missense mutations of the BARD1 gene that are somatic or pertain to the germline in an endometrial tumor (page 198). Thus the technical problem addressed by the application consists in making available alternative nucleic acids that are expressed in endometrial tumors. Said problem is solved *in silico* by a comparison of EST databases for normal and endometrial tumor tissue. The available overlapping ESTs are assembled, that is, combined into longer contigs, such that the ESTs of one gene are not counted as belonging to different genes. It is then subsequently determined statistically whether a partial sequence of this type appears more often in tumor tissue than in normal tissue. In the process, nucleic acid sequence SEQ ID No:1 is identified. This is a partial cDNA of an unknown gene having an unknown function (page

153, Table 1 and page 172, lines 30 to 50) that is produced from individual ESTs by means of assembling and mapping.

4. D2 contains a partial cDNA that is 300 bp in length, expressed in an endometrial human tumor, and 98% identical to SEQ ID No:1. **Therefore D2 is prejudicial to the novelty of Claims 7 to 10 and 38 (failure to satisfy the requirements of PCT Article 33(2)).**
5. The prior art does not describe any nucleic acid sequence containing SEQ ID No:1 or a nucleic acid sequence that is at least 90% identical to SEQ ID No:1 along its entire length. **Therefore Claims 1 to 6 are novel (PCT Article 33(2)).** D1 to D3 disclose cDNA sequences that are expressed in an endometrial tumor. D4 discloses a plurality of alleles of the BARD1 gene that are also expressed in endometrial tumor tissue. D4 also describes the genomic structure of the BARD1 gene and the chromosomal localization of the gene by FISH (Materials and Methods section, pages 200 and 201: Figures 2 and 3). That means that the prior art not only contains cDNA sequences expressed in endometrial tumor tissue, but is also familiar, as in D4, with such genes and their well-characterized gene products (BARD1, see figure 1 in D4 as well as the Results section). Thus, the problem that forms the basis of the invention has already been solved by the prior art, in comparison to which the application contains no surprising technical effects, because in the application no function was assigned to the partial cDNA sequence SEQ ID No:1. SEQ ID No:1 has no special technical features vis-à-vis any cDNA

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/DE 99/01174

expressed in tumor tissue. However, the expert has access to a whole range of established methods for measuring the tissue-specific expression of mRNA (or cDNA) (SAGE, Differential display, Electronic subtraction, cDNA-microarrays, etc.). **Therefore Claims 1 to 6 are obvious and fail to satisfy the requirements of PCT Article 33(3).**

6. The additional features of Claims 11 to 24, 26 to 28, and 30 to 34 are either trivial, conventional in the technical field or lie within the scope of competence of an expert attempting to improve upon the prior art indicated in the search report and below. **Therefore said claims fail to involve an inventive step (PCT Article 33(3)).**

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/DE 99/01174

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

1. Partial cDNA sequence SEQ ID No:1 contains three different open reading frames that result in the polypeptide sequences SEQ ID No:142 to 144. Said polypeptide sequences are hypothetical, that is, the result of the purely mathematical analysis of partial cDNA sequence SEQ ID No:1. An open reading frame should not, however, automatically be thought of as equal to a gene. It is known that many more open reading frames exist than genes. Claims 1 and 5 to 10 pertain, however, to nucleic acid sequences that code a gene product or parts thereof. In no way does the application show that the theoretically derived open reading frames are gene products or parts thereof. Even assuming that at least one of the open reading frames from SEQ ID No:1 is part of a gene, the description in the application does not disclose that said open reading frame codes an entire gene product.

Therefore, Claims 1 and 5 to 10 are not supported by the description (PCT Article 6). See also the objections in Box V.

2. **Beyond the remarks from the above paragraph, Claim 10 is not supported by the description** because when SEQ ID No:1 codes a gene product, it represents the partial sequence of a gene having an unknown function. However, no biologically active polypeptide can be attributed to a gene having an unknown function.

3. Claim 3 pertains to SEQ ID No:1, "characterized in

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/DE 99/01174

VIII. Certain observations on the international application

increased expression in the uterus tumor tissue".

Increased expression in a tissue is not a technical feature of a partial cDNA sequence. Therefore, the characterizing portion of Claim 3 is irrelevant.

4. Claims 14 and 15 pertain to the use of SEQ ID No:1 for the production of the corresponding full-length gene, or to the gene itself obtained in such manner. The description, however, neither describes how the claimed full-length gene was obtained nor presents its technical features. Determining the genomic structure of a protein-coded DNA sequence is not always a simple task. Promoter regions and exon and intron areas, for example, can be difficult to identify. Because of the fact that the description fails to support said claim (PCT Article 6), the expert would have to expend a disproportionate amount of effort in order to determine the structure of the full-length gene.
5. Claims 27, 28, 30, 31 and 32 pertain to the use of SEQ ID No:1 or 142 to 144 for the identification of active ingredients against uterus tumors, the use of SEQ ID No:142 to 144 as medication in gene therapy for the treatment of endometrial tumors (first medical application) as well as the second medical application of said polypeptide sequences. Medication containing at least one sequence of the SEQ ID No:142 to 144 is also claimed. SEQ ID No:1 and 142 to 144 are nucleic acid or polypeptide sequences with an **unknown function** (page 153, 285 and 286). The application contains no data pertaining to a possible connection between said

VIII. Certain observations on the international application

sequences and endometrial tumors. The role that said sequences play in the development of cancer is purely speculative. The description in said application determines, quite rightly, that it is '...unclear whether modified rates of expression are the cause or the effect of malignant transformation' (page 1, lines 15 to 17). The application fails to clarify this point pertaining to SEQ ID No:1 and 142 to 144. **Therefore, the description fails to support Claims 27, 28, 30 and 31 (PCT Article 6).** See also the objections in Box V, point 6.

6. Claims 4 and 33 pertain, on one hand, to functional genes introduced into vectors (Claim 4), and on the other hand, to genomic nucleic acid sequences. The application is supported, however, solely by the partial cDNA sequence SEQ ID No:1, which is the product of splicing and which therefore provides no information concerning the exon-intron structure of the pertinent gene. **Thus said claims are not supported by the description (PCT Article 6).** In addition, in the event that the genomic nucleic acid sequence corresponding to SEQ ID No:1 contains more than one exon, and a splice position lies within the partial cDNA sequence SEQ ID No:1, the genomic nucleic acid sequence would no longer satisfy the requirements of Claims 1 to 6 because SEQ ID No:1, which must be contained therein, would be cut apart. The PCT Contracting States have no uniform criteria for evaluating whether or not the subject matter of present claims 30 and 31 is industrially applicable. The patentability may also depend on the phrasing of the claims. For example, the EPO does not recognize

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/DE 99/01174

VIII. Certain observations on the international application

as industrially applicable the subject of claims whose intended use is the medical application of a compound; however, claims intending to use a known compound for a first medical application and the use of such a compound in the production of medication for a new medical application may be recognized as such.

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C12N 15/12, C07K 14/47, 16/18, A61K 38/17, G01N 33/68, C12Q 1/68, C12N 15/62, A61K 48/00, C12N 5/10, 15/70, 15/79, 15/10	A3	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/54461 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 28. Oktober 1999 (28.10.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE99/01174 (22) Internationales Anmeldedatum: 15. April 1999 (15.04.99) (30) Prioritätsdaten: 198 17 948.0 17. April 1998 (17.04.98) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): META-GEN GESELLSCHAFT FÜR GENOMFORSCHUNG MBH [DE/DE]; Ihnestrasse 63, D-14195 Berlin (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SPECHT, Thomas [DE/DE]; Grabenstrasse 14, D-12209 Berlin (DE). HINZMANN, Bernd [DE/DE]; Parkstrasse 19, D-13127 Berlin (DE). SCHMITT, Armin [DE/DE]; Laubacher Strasse 6/II, D-14197 Berlin (DE). PILARSKY, Christian [DE/DE]; Heinrich-Lange-Strasse 13c, D-01474 Schönfeld-Weissig (DE). DAHL, Edgar [DE/DE]; Eleonore-Procheska-Strasse 6, D-14480 Potsdam (DE). ROSENTHAL, André [DE/DE]; Koppenplatz 10, D-10115 Berlin (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 6. Juli 2000 (06.07.00)	
(54) Title: HUMAN NUCLEIC ACID SEQUENCES OF ENDOMETRIUM TUMOUR TISSUE (54) Bezeichnung: MENSCHLICHE NUKLEINSÄURESEQUENZEN AUS ENDOMETRIUMTUMORGeweBE (57) Abstract <p>The invention relates to human nucleic acid sequences (mRNA, cDNA, genomic sequences) of endometrium tumour tissue, coding for genetic products or parts thereof, in addition to the use thereof. The invention also relates to the polypeptides obtained according to said sequences and to the use thereof.</p> (57) Zusammenfassung <p>Es werden menschliche Nukleinsäuresequenzen-mRNA, cDNA, genomische Sequenzen – aus Endometriumtumor, die für Genprodukte oder Teile davon kodieren, und deren Verwendung beschrieben. Es werden weiterhin die über die Sequenzen erhältlichen Polypeptide und deren Verwendung beschrieben.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C12N15/12 C07K14/47 C07K16/18 A61K38/17 G01N33/68
 C12Q1/68 C12N15/62 A61K48/00 C12N5/10 C12N15/70
 C12N15/79 C12N15/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C12N C07K A61K G01N C12Q

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ADAMS M.D. ET AL.: "EST41316 Endometrial tumor Homo sapiens cDNA 5' end." EMBL ACCESSION NO. AA336687, 18 April 1997 (1997-04-18), XP002127129 the whole document	1,5-10, 15,38
X	ADAMS M.D. ET AL.: "EST41427 Endometrial tumor Homo sapiens cDNA 5' end." EMBL ACCESSION NO. AA336787, 18 April 1997 (1997-04-18), XP002127130 the whole document --- -/--	1,5-10, 15,38



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

* & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 January 2000

Date of mailing of the international search report

12.04.00

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hix, R

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	E. STRUNCK ET AL.: "Basement membrane regulates gene expression in HEC1B(L) Endometrial adenocarcinoma cells." BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS., vol. 221, no. 2, 1996, pages 346-350, XP002127131 the whole document	1-24, 26-34, 36-38
Y	TO HOA THAI ET AL.: "Mutations in the BRCA1-associated RING domain (BARD1) gene in primary breast, ovarian and uterine cancers." HUMAN MOLECULAR GENETICS, vol. 7, no. 2, 1998, pages 195-202, XP002127132 the whole document	1-24, 26-34, 36-38
Y	M.F. ARLT ET AL.: "Frequent deletion of chromosome 1p sequences in an aggressive histologic subtype of endometrial cancer." HUMAN MOLECULAR GENETICS, vol. 5, no. 7, 1996, pages 1017-1021, XP002127133 the whole document	1-24, 26-34, 36-38
P,Y	MAHMOOD MANAVI, M.D. ET AL.: "Amplification and expression of the c-erbB-2 oncogene in Müllerian-derived Genital-tract tumors." GYNECOLOGIC ONCOLOGY, vol. 71, no. 2, November 1998 (1998-11), pages 165-171, XP002127134 the whole document	1-24, 26-34, 36-38
P,Y	A. KOUL ET AL.: "A somatic BRCA2 mutation in RER+ endometrial carcinomas that specifically deletes the amino-terminal transactivation domain" GENES, CHROMOSOMES & CANCER, vol. 24, no. 3, March 1999 (1999-03), pages 207-212, XP002127135 the whole document	1-24, 26-34, 36-38
P,Y	M. SAKATA ET AL.: "Messenger RNA differential display reverse-transcriptase-polymerase-chain-reaction analysis of a progesterone-suppressive gene in a human endometrial-cancer cell line." INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER, vol. 78, no. 1, 25 September 1998 (1998-09-25), pages 125-129, XP002127136 the whole document	1-24, 26-34, 36-38

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: 25, 35
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
See supplementary sheet ADDITIONAL MATTER PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

IN PART : 1-24, 26-34, 36-38

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

ADDITIONAL MATTER PCT/ISA/210

1. Claims : in part : Nos. 1-24, 26-34, 36-38

Nucleic acid sequence relating to SEQ ID No 1, an allelic or complementary variant thereof. BAC, PAC and cosmid clones, expression cassette, in addition to a host cell containing this sequence. Uses of said nucleic acid sequence and method for the production of a polypeptide, antibodies directed against a polypeptide or fragment that is coded by SEQ ID No. 1. Polypeptide partial sequences relating to SEQ ID No 142, 143, 144 (table II) and the uses thereof. Medicament containing at least one polypeptide partial sequence SEQ ID No. 142, 143, 144.

Inventions 2-150 : Claims : in part : Nos. 1-24, 26-34, 36-38

Nucleic acid sequence relating to SEQ ID No 2-126, 531-555, an allelic or complementary variant thereof. BAC, PAC and cosmid clones, expression cassette, in addition to a host cell containing this sequence. Uses of said nucleic acid sequence and method for the production of a polypeptide. Antibodies directed against a polypeptide or fragment that is coded by SEQ ID No. 2-126, 531-555. Polypeptide partial sequences relating to SEQ ID No 145-528, 561-635 (table II) and the uses thereof. Medicament containing at least one polypeptide partial sequence SEQ ID No. 145-528, 561-635.

ADDITIONAL MATTER PCT/ISA/210

Continuation of Box I.2.

Claims Nos. 25,35

Claim No. 25 relates to a polypeptide characterized by a desirable quality of property, i.e. the ability to bond to a polypeptide partial sequence according to Claim No. 23. The claims therefore include all polypeptides that exhibit this quality or property, while the patent application is not provided with appropriate support from the description as indicated in Article 5 PCT. The patent application lacks the required disclosure to such an extent that a meaningful search encompassing the entire scope of protection sought seems impossible. For this reason, the polypeptides to which claim is laid in Claim No. 25 were not searched.

Claim No. 35 relates to a disproportionately large number of possible products that are neither supported by the description according to the terms of PCT Article 6 nor able to be considered disclosed under the terms of PCT Article 5. In the present case, the patent claims lack the appropriate support and the patent application lacks the required disclosure to such an extent that a meaningful search encompassing the entire scope of protection sought seems impossible. No search was therefore carried out for said products.

The applicant is reminded that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). The EPO, in its capacity as the authority entrusted with the internal preliminary examination, does not as a general rule conduct a preliminary examination of subject matter for which no search report is available. This also applies to the case where the patent claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or to the case where the applicant provides new patent claims pursuant to the procedure mentioned in PCT Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 99/91174

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	E. STRUNCK ET AL.: "Basement membrane regulates gene expression in HEC1B(L) Endometrial adenocarcinoma cells." BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS., vol. 221, no. 2, 1996, pages 346-350, XP002127131 the whole document	1-24, 26-34, 36-38
Y	TO HOA THAI ET AL.: "Mutations in the BRCA1-associated RING domain (BARD1) gene in primary breast, ovarian and uterine cancers." HUMAN MOLECULAR GENETICS, vol. 7, no. 2, 1998, pages 195-202, XP002127132 the whole document	1-24, 26-34, 36-38
Y	M.F. ARLT ET AL.: "Frequent deletion of chromosome 1p sequences in an aggressive histologic subtype of endometrial cancer." HUMAN MOLECULAR GENETICS, vol. 5, no. 7, 1996, pages 1017-1021, XP002127133 the whole document	1-24, 26-34, 36-38
P,Y	MAHMOOD MANAVI, M.D. ET AL.: "Amplification and expression of the c-erbB-2 oncogene in Müllerian-derived Genital-tract tumors." GYNECOLOGIC ONCOLOGY, vol. 71, no. 2, November 1998 (1998-11), pages 165-171, XP002127134 the whole document	1-24, 26-34, 36-38
P,Y	A. KOUL ET AL.: "A somatic BRCA2 mutation in RER+ endometrial carcinomas that specifically deletes the amino-terminal transactivation domain" GENES, CHROMOSOMES & CANCER, vol. 24, no. 3, March 1999 (1999-03), pages 207-212, XP002127135 the whole document	1-24, 26-34, 36-38
P,Y	M. SAKATA ET AL.: "Messenger RNA differential display reverse-transcriptase-polymerase-chain-reaction analysis of a progesterone-suppressive gene in a human endometrial-cancer cell line." INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER, vol. 78, no. 1, 25 September 1998 (1998-09-25), pages 125-129, XP002127136 the whole document	1-24, 26-34, 36-38

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 99/01174

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C12N15/12 C07K14/47 C07K16/18 A61K38/17 G01N33/68
C12Q1/68 C12N15/62 A61K48/00 C12N5/10 C12N15/70
C12N15/79 C12N15/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C12N C07K A61K G01N C12Q

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ADAMS M.D. ET AL.: "EST41316 Endometrial tumor Homo sapiens cDNA 5' end." EMBL ACCESSION NO. AA336687, 18 April 1997 (1997-04-18), XP002127129 the whole document	1,5-10, 15,38
X	ADAMS M.D. ET AL.: "EST41427 Endometrial tumor Homo sapiens cDNA 5' end." EMBL ACCESSION NO. AA336787, 18 April 1997 (1997-04-18), XP002127130 the whole document	1,5-10, 15,38

	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☐ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 January 2000

Date of mailing of the international search report

12.04.00

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hix, R